

Title	Molecular mechanism of kallikrein-related peptidase 8/neurotensin-induced hyperkeratosis in inflamed skin
Author(s)	新垣, 健太
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58965">https://hdl.handle.net/11094/58965</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">こちら</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【130】

氏 名	新 垣 健 太 <sup>しん がき けん た</sup>
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 1 5 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Molecular mechanism of kallikrein-related peptidase 8/neurosin-induced hyperkeratosis in inflamed skin (炎症皮膚においてカリクレイン 8 /ニューロブシンにより誘導される角化亢進の分子機構)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 遠山 正彌 (副査) 教 授 片山 一郎 教 授 細川 互

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔 目 的 〕

炎症皮膚においては角化の亢進と肥厚がみとめられる。表皮ケラチノサイトの増殖と分化は炎症後の回復における重要なプロセスである。これまでにマウスニューロブシンとそのヒトホモログであるカリクレイン 8 が表皮の増殖と分化に関与することが報告されているが、その詳細な機構は明らかになっていない。本研究は炎症皮膚においてカリクレイン 8 /ニューロブシンにより誘導される角化亢進と肥厚の分子機構を明らかにすることを目的とした。

### 〔 方法ならびに成績 〕

マウスの背側皮膚へ刺激剤として知られるラウリル硫酸ナトリウムの塗布を行ったところ、4 8 時間後にニューロブシン m R N A の発現量が最大となり、また、表皮の肥厚も同様の変動を示した。ニューロブシンにより制御される因子を同定するため、ラウリル硫酸ナトリウムを処理した野生型マウスとニューロブシンノックアウトマウスの皮膚より 4 8 時間後に m R N A を回収し、顕著に変動する遺伝子群をディファレンシャルディスプレイ法により選出した。また、選出された因子の皮膚における局在と機能的関係性をインサイチュハイブリダイゼーション法および免疫組織化学的手法によって解析した。その結果、ラウリル硫酸ナトリウム刺激を行った皮膚に生じる角化の亢進と肥厚は、野生型マウスと比較してニューロブシンノックアウトマウスにおいて著しく抑制された。また、ニューロブシンノックアウトマウスの表皮と、R N A 干渉法によりカリクレイン 8 をノックダウンした正常ヒト

ケラチノサイトにおいて、転写因子 A P - 2  $\alpha$  の増加とケラチン 1 0 の減少がみとめられた。A P - 2  $\alpha$  は表皮ケラチノサイトの増殖と、表皮ケラチノサイトにおけるケラチン 1 0 の発現を抑制することが既に報告されている。これら 3 因子の皮膚内における分布解析により、マウスの炎症皮膚および乾癬患者の皮膚において、カリクレイン 8 / ニューロブシンは有棘層に、A P - 2  $\alpha$  は基底層および有棘層下部に、ケラチン 1 0 は有棘層に発現することが示された。

#### 〔 総 括 〕

上記の結果は、カリクレイン 8 / ニューロブシンにより誘導される角化亢進と肥厚に以下のような機構が存在することを示唆している。( 1 ) 刺激による皮膚の炎症は有棘層におけるカリクレイン 8 / ニューロブシンの発現を促進させる。( 2 ) 表皮ケラチノサイトより分泌されたカリクレイン 8 / ニューロブシンは有棘層及び基底層における A P - 2  $\alpha$  の発現を抑制し、( 3 ) A P - 2  $\alpha$  の発現低下によって基底層における細胞増殖と有棘層におけるケラチン 1 0 の発現を伴った分化が促進される。これらの研究成果を応用することにより、創傷皮膚の回復を促進させることができるかもしれない。また、乾癬において顕著にみとめられる表皮の肥厚や角化の亢進を抑制する新しい戦略となる可能性がある。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、マウスニューロブシンとそのヒトホモログであるカリクレイン 8 が侵害刺激によって炎症を生じた皮膚の表皮ケラチノサイトにおいて発現増加し、細胞外へ分泌され、有棘層及び基底層の表皮ケラチノサイトにおける A P - 2  $\alpha$  の発現を抑制すること、さらに、A P - 2  $\alpha$  の発現低下によって基底層における表皮ケラチノサイトの増殖と有棘層におけるケラチン 1 0 の発現変化を伴った分化が促進されることで、表皮の肥厚と過角化を誘導する可能性を示したものである。アトピー性皮膚炎や尋常性乾癬の病変部においては表皮の肥厚と過角化が顕著に認められることから、カリクレイン 8 の活性阻害による A P - 2  $\alpha$  の機能抑制はアトピー性皮膚炎や尋常性乾癬における表皮の肥厚と過角化を制御する戦略の一つとして応用できる可能性がある。以上によって、本論文提出者を学位の授与に値するものと認める。